

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number.: **03-193732**

(43)Date of publication of application : **23.08.1991**

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/485  
A61K 9/70

---

(21)Application number : **02-312968**

(71)Applicant : **LTS LOHMANN THERAPIE SYST GMBH  
& CO KG**

(22)Date of filing : **20.11.1990**

(72)Inventor : **HILLE THOMAS  
DEURER LOTHAR  
HOFFMANN HANS-RAINER**

---

(30)Priority

Priority number : **89 3939376** Priority date : **29.11.1989** Priority country : **DE**

---

## (54) TRANSDERMAL THERAPEUTIC DEVICE COMPRISING BUPRENORPHINE AS ACTIVE COMPONENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject system capable of suppressing the decomposition of an active ingredient while storing, and providing the active ingredient to facilitate transdermal penetration in a prescribed amount by forming the system from a backing layer impermeable to the active ingredient and a pressure-sensitive adhesive reservoir layer comprising a specific composition containing buprenorphine.

CONSTITUTION: This system comprises a backing layer impermeable to an active ingredient, preferably an aluminized foil, a pressure-sensitive adhesive reservoir layer comprising 20-90wt.% polymeric material, 0.1-30wt.% softener (e.g. dodecanol), 0.1-20wt.% buprenorphine base or one kind of its pharmaceutically acceptable salt, and 0.1-30wt.% solvent for the active ingredient base (e.g. a monoester of dicarboxylic acid having at least one acidic group), and optionally removable protective layer. A styrene-butadiene(or isoprene)-styrene block copolymer, polyvinylpyrrolidone, PVA, etc., are used as the polymeric material.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

[First Hit](#)      [Previous Doc](#)      [Next Doc](#)      [Go to Doc#](#)☐ [Generate Collection](#) [Print](#)

L29: Entry 7 of 8

File: JPAB

Aug 23, 1991

PUB-NO: JP403193732A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 03193732 A

TITLE: TRANSDERMAL THERAPEUTIC DEVICE COMPRISING BUPRENORPHINE AS ACTIVE COMPONENT

PUBN-DATE: August 23, 1991

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
HILLE, THOMAS	
DEURER, LOTHAR	
HOFFMANN, HANS-RAINER	

INT-CL (IPC): A61K 31/485; A61K 9/70

## ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the subject system capable of suppressing the decomposition of an active ingredient while storing, and providing the active ingredient to facilitate transdermal penetration in a prescribed amount by forming the system from a backing layer impermeable to the active ingredient and a pressure-sensitive adhesive reservoir layer comprising a specific composition containing buprenorphine.

CONSTITUTION: This system comprises a backing layer impermeable to an active ingredient, preferably an aluminized foil, a pressure-sensitive adhesive reservoir layer comprising 20-90wt.% polymeric material, 0.1-30wt.% softener (e.g. dodecanol), 0.1-20wt.% buprenorphine base or one kind of its pharmaceutically acceptable salt, and 0.1-30wt.% solvent for the active ingredient base (e.g. a monoester of dicarboxylic acid having at least one acidic group), and optionally removable protective layer. A styrene-butadiene(or isoprene)-styrene block copolymer, polyvinylpyrrolidone, PVA, etc., are used as the polymeric material.

COPYRIGHT: (C)1991,JPO

[Previous Doc](#)      [Next Doc](#)      [Go to Doc#](#)

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-193732

⑤Int. Cl.<sup>5</sup>A 61 K 31/485  
9/70

識別記号

ADA  
3 4 3

庁内整理番号

7252-4C  
7624-4C

⑬公開 平成3年(1991)8月23日

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全9頁)

⑭発明の名称 活性物質としてブプレノルフィンを有する皮膚経由医療システム

⑮特 願 平2-312968

⑯出 願 平2(1990)11月20日

優先権主張 ⑰1989年11月29日⑱西ドイツ(DE)⑲P3939376.3

⑳発 明 者 トーマス ヒルレ ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴイート 1 レックシュ  
トラーセ17㉑出 願 人 エル テー エス ロ ドイツ連邦共和国、5450ノイヴイート12、イルリツヒエル  
ーマン テラビー・シ シュトラーセ55  
ステーメ ゲー、エ  
ム、ペー、ハー、ウン  
ト コンパニー カ  
ー、ゲー㉒代 理 人 弁理士 佐々木 宗治 外2名  
最終頁に続く

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

活性物質としてブプレノルフィンを有する皮膚経由医療システム

## 2. 特許請求の範囲

(1) 活性物質不透過性のバックリング層と、感圧接着リザーバー層と、更に所望によっては取外し自在の保護層とを介しての皮膚へのブプレノルフィンの投与のための皮膚経由医療システムにおいて、リザーバー層は20乃至90重量%のポリメリック物質と、0.1乃至30重量%のソフナーと、0.1乃至20重量%のブプレノルフィンベースまたはその医薬的に受入れ可能な塩の一種と、更に0.1乃至30重量%の活性物質ベース用の溶媒を有する皮膚経由医療システム。

(2) バックリング層はフレキシブルなまたはインフレキシブルな材料、好ましくはアルミナイズ箔で作られる請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(3) ポリメリック物質はリニアスチレン-ブタジエン-スチレンまたはスチレン-イソプレン

-スチレンブロックポリマーを有する請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(4) ポリメリック物質は2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、アクリル酸、およびチタンキレートエステルのセルフクロスリンキングアクリレートコポリマー、または2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、およびアクリル酸の非セルフクロスリンキングアクリレートコポリマーを有する請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(5) ポリメリック物質はメタアクリレートベースとするポリマー、好ましくはジメチルアミノエチルメタアクリレートと中性メタアクリリクエステルをベースとする、またはメタアクリリクメチルエステルとメタアクリリクブチルエステルとをベースとするポリマーからなる請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(6) ポリメリック物質は水素化コロフォニー、好ましくは水素化コロフォニーのメチルエステルまたはグリセロールエステルである請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(7) ポリメリック物質はポリビニルピロリドンまたはポリビニルアルコールからなる請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(8) リザーバー層はソフニング剤としてドデカノールを有する請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(9) リザーバー層はソフナーとしてC8 / C10-エトキシ基を有するポリエトキシ化グリセロールを有し、そのフリー水酸基の一部はカプリリック／カプリック酸でエステル化されている請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(10) リザーバー層内のブプレノルフィン溶媒は少なくとも一つの酸基を有する化合物である請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(11) 少なくとも一つの酸基を有する化合物はジカルボキシル酸のモノエステルである請求項1記載の皮膚経由医療システム。

(12) ジカルボキシル酸のモノエステルはグルタル酸—またはアジピン酸—モノメチルエステルである請求項1記載の皮膚経由医療システム。

い。例えば、胃腸からのバイオアベイラビリティ量は約10%にしか過ぎず、舌下投与の場合約50%にしか過ぎない。

ブプレノルフィンが鎮痛剤として導入された場合、これは非習慣性形成性と考えられてきた。しかし、この従来の考え方は訂正されている。現在においては、ブプレノルフィンは、常用者によって益々乱用された後、ドイツ麻薬法の対象とされている。

しかし、極最近以来、専門家は常用の恐れに寄与するのは投与管理の形式であるとの意見になっている。非常に苦痛を伴う治療の場合の高い潜在的な鎮痛剤の場合にこの事は容易に理解できるところである。

投与の直後鎮痛剤の血液内レベルは治療のために必要とされる量に比較して非常に高く、陶酔感を生じるが、しかしその後猛烈に低下して血液内レベルに急激に影響を及ぼすが、これは最早十分に苦痛を処理しえない。この苦痛のため患者は次の処方を求め、医原性の嗜癖が発生する。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は活性物質としてブプレノルフィン(17-(シクロプロピルメチル)- $\alpha$ -(1,1-ジメチルエチル)-4,5-エポキシ-18,19-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-8-メトキシ- $\alpha$ -メチル8,14-エテノモルフィナン-7-メタノール)を有する皮膚経由医療システム(TTS)に関する。

#### [従来の技術]

ブプレノルフィン(buprenorphine)は部分的に合成したアヘン製剤である。このクラスの物質のその他の化合物と比較すると、ブプレノルフィンの長所は効果性が高いことである。このことは不具合な治療によって末期症状にある痛または腫瘍に悩まされている患者が日々の約1mgの投与量によって苦痛から解放され得る事を意味する。しかし、ブプレノルフィンはアヘン麻酔薬に関連して生じる2種の重要な問題、例えばこの物質の習慣性の形成と経口投与の場合の低いバイオアベイラビリティ(bioavailability)とを解決していな

ブプレノルフィンおよびその他の高い効果性のあるアヘン製剤の場合連続的な注射は従って一定の血液中レベルによって前記の医原性嗜癖の形成を避ける最も適当な種類の投与方法であろう。

しかし、連続的な注射は家庭内看護中は医師の介助なしでは実行、制御不能である。しばしば炎症がカニューレを挿入した場所に生じる。

口中貯蔵処方にしても、ブプレノルフィンを投与する適当な形式とはなり得ない、と言うのは低いバイオアベイラビリティは必要とされる静脈内ドーズに比較して約10倍の活性物質を必要とするからである。この関係において、ブプレノルフィンは、部分的アヘン拮抗薬として大きな問題を孕んでいる、と言うのは活性物質の過剰投与のために生じる呼吸低下(respiratory depression)が拮抗剤、例えばアヘン製剤によって生じる中毒の場合の適当な解毒薬であるナロルフィン(nalorphine)の投与によって処置不能だからである。ブプレノルフィンに対する口中バイオアベイラビリティは10%と言われているが、それでも過剰

投与は生じ得る、と言うのはブプレノルフィンが肝臓機能障害の疑いのある患者に対してもまた投与すべきだからだが、その為10%以上のブプレノルフィンが代謝の対象とならずに第1肝臓通過で残存するからである。

更に、最近数年間の医薬品市場の開発は口中製剤が常に適当ではない事を示している。最初の供給者の処方と同様な試験管内放出を有する属性のものが最初の処方のそれと同一の有効性を持っていない。これは生体内での無調節な放出のために過剰投与または不足投与が生じ得ることを意味する。この両者の場合はブプレノルフィンの場合悲惨である。不足投与の場合、患者は強い苦痛に悩まされる。過剰投与の場合はナロルフィンによって処置不能の免れがたい呼吸低下が最も強烈な帰結である可能性がある。

更に、現在まで考慮外におかれていたことは、損傷を受け、従ってブプレノルフィンの遅延を生じないが、1ブロー(one blow)で放出する(ドーズダンピング(dosedumping))と専門家は称する)

一方において、イオン化した形の塩基は吸収されない、溶解度は塩の形成によって増加してはならない。

現在に至るまで、ブプレノルフィンを皮膚経由で必要な量吸収させるようにすると言う試みはすべて失敗しているが、上述の理由でTTS(皮膚経由医療システム)はこの活性物質に対する最も適当な方式である。

従って、ブプレノルフィンまたはその医療的に受入れ可能な塩を制御された状態で少なくとも24時間に亘って放出する皮膚経由医療システムの形でブプレノルフィンまたはその医療的に等価の塩を提供すること、予め製造された皮膚経由医療システムの貯蔵中にブプレノルフィンが顕著には分解しないようにすること、および、皮膚を通しては不十分にしか浸透しないブプレノルフィンを生体内に所用の量で皮膚を介して浸透することが本発明の目的である。

【発明の開示】

本発明によれば、この目的はブプレノルフィン

口中製剤は人体から直ちに除去することができない事である。

ブプレノルフィンを遅延させた要領で放出する投与の形に関する保留事項は皮膚経由医療システムのメリットによって回避される、と言うのは医師がカニューレを経由して人体内に投与する必要性がなく、そのため医師でないものであっても投与可能だからである。同時に、0.オーダー(0-order)による活性物質投与が安全に行われ、投与はシステムを剥がす事によって随時中断し得る。即ち、皮膚経由医療システムはブプレノルフィンを投与する最適な形と考えられる。

しかし、ブプレノルフィンは人間の皮膚を経由しては悪い浸透しかしないと言う欠点を考慮しなければならない。これは、分子量の大きい(m.w. 468)ことによるのであり、また、何よりも、その高い溶融点、通常の有機溶媒および水に対する溶解度の低いことによるものであるが、人間の皮膚を介しての浸透に対する必要条件である拡散は、溶解された物質を必要とする。

の皮膚への投与に対する皮膚経由医療システムによって驚異的に達成される。このシステムは活性物質に対して不透過性なバックング層と、感圧接着性リザーバー層と、また、随意的に取り外し自在の保護層とを有し、リザーバー層が20乃至90重量%のポリメリック物質と、0.1乃至30重量%のソフナ(softener)と、0.1乃至20重量%のブプレノルフィンベースまたはその医療的に受入れ可能な塩類の一つと、更に0.1乃至30重量%の活性物質ベース用溶媒とを有することを特徴とする。

この解決法は、舌下投与の場合只の50%のバイオアベイラビリティしかない、更に驚くべきものである。この投与モードにおいては第1次肝臓通過が回避されるので低いバイオアベイラリティは口中粘膜による本物質の不十分な吸収能のみによる可能性がある。しかし、口中の粘膜を僅かしか透過しない物質は人間の皮膚によって更に吸収が困難であろう。

活性物質の透過しないバックング層はフレキシ



ブルまたはインフレキシブルな材料によって形成し得る。バックング層の製造に適当な物質はポリメリック箔および金属箔例えばアルミニウム箔であるがこれは単独でまたはポリメリック物質を塗布して使用し得る。リザーバーの成分がそれらの物理的な性質のためにファブリックを透過出来ないならば織物ファブリックも使用し得る。好ましい実施例においてはバックング層はアルミナイズした箔の複合材料である。

リザーバー層はポリメリックマトリックスと活性物質とから成るが、ポリメリックマトリックスはシステムの粘着性をもたらす。ポリメリックマトリックスはベースックポリマと所望によっての従来からの添加物とから成る。ベースックポリマの選定はブブレノルフィンの化学的および物理的な性質に依存する。ポリマの例はゴム、ゴム状合成ホモ- (synthetic homo-)、コ- (co-) またはブロックポリマ、ポリアクリルエステルおよびそのコポリマ、ポリウレタンとシリコンである。原則として、感圧接着剤の製造に使用され、生理

とするコポリマはメタアクリレートとして賞用される。水素化コロフォニーのメチルエステルとグリセロールエステルとは水素化コロフォニーのエステルとしての使用に賞用される。ポリビニルピロリデンとポリビニルアルコールとはポリビニールとして賞用されている。

通常の添加物の種類は使用するポリマに依存する。その作用に応じてこれらは例えば粘着剤、安定剤、キャリア物質、およびフィラーに分類される。この目的のために適当する生理学的に受入れ可能の物質は当業者周知のところである。

本発明によれば、ブブレノルフィン用の溶媒に組合わされるソフニング剤 (softening agent) がブブレノルフィンの皮膚経路投与を可能とするために必要とされることが判明した。

ソフナの選定はポリマによって変化する。ドデカノール、ウンデカノール、オクタノール、のような高級アルコール、アルコール成分がポリエトキシ化アルコールであってもよいカルボキシル酸エステル、ジカルボキシル酸のジエステル例え

学的に受入れ可能ならば、すべてのポリマが適当している。特に好ましいのはスチレンと1、3-ジエン、ポリシソブチレン、アクリレートおよび/またはメタアクリレートをベースとするポリマを基礎とするブロックコポリマから成る。

スチレンおよび1、3ジエンを基礎とするブロックコポリマの中でリニアスチレン-イソブレン-ブロックコポリマまたはスチレン-ブタジエン-ブロックコポリマが特に使用される。

2エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、およびチタンキレートエステルを有するアクリル酸のセルフクロスリンキングアクリレートコポリマ、またはチタンキレートエステルのない非セルフクロスリンキングアクリレートコポリマがアクリレートベースのポリマとして好まれる。

ベースックポリマに加えられる適当なポリマはポリメタアクリレート、水素化コロフォニーのエステル、およびポリビニールである。

ジメチルアミノエチルメタアクリレートを基礎とする、および中性メタアクリルエステルを基礎

とすジ-*n*-ブチルアジベートとトリグリセライド、特にココナット油のカプリリック/カプリック酸のメジウムチェイントリグリセライド、は特に好適であることが実証された。適当なソフナのその他の例は多価アルコール、例えばグリセロールおよび1、2-プロパンジオールであるがこれはポリエチレングリコールによってエーテル化 (etherify) されることができる。

ブブレノルフィンの溶媒の有用性は実例から証明される。実例は、溶媒が処方不可欠の成分であることを示している。本発明の教示によるソフナ/溶媒の組合わせは皮膚を介してのブブレノルフィンベースの浸透の必須条件を作っている。

マトリックス内でのブブレノルフィンに対する適当な溶媒は少なくとも1種の酸基を有するものである。特に好適なものはジカルボキシル酸のモノエステル例えばモノメチルグルタレートおよびモノメチルアジベートである。原則としてブブレノルフィンを十分な量溶解して完全な塩の形成を避けるすべての酸は適当している。塩の形成があ

った場合皮膚を介しての浸透はもはや起こり得ない。

永久的な皮膚への接触はリザーバ層の十分な自己接着性によって達成される。

リザーバ層と接触し、例えば投与の前に除去される取り外し自在の保護層は、例えばシリコン処理をして除去自在になっていることを除けばバックリング層の製造に使用したのと同じ材料からなる。その他の取り外し自在の保護層は、例えば、ポリテトラフルオロエチレン、処理紙、セロファン、塩化ポリビニル等、である。本発明による積層物が投与の前に医療目的（プラスタ）に適する形式に分割されるときには、これに投与すべき保護層の寸法は、保護層がプラスタからさらに容易に除去し得るように突出端を持っていてもよい。

本発明による皮膚経路医療システムは活性物質を感圧接着リザーバ層の成分、好ましくは溶液の状態のものに一緒に混合し、これを活性物質の透過しないバックリング層の上に広げ、次に、必要があれば溶媒を除去して作る。次に、接着層に通

当な保護層を付ける。

原則として、この反対も可能である、即ち、接着剤溶液は保護層の上に広げる。溶媒はやはり除去し、その上をバックリング層で覆う。

#### 【実施例】

本発明は以下の例示によって示される。

#### 例. 1 :

夫々10.0gのグルタル酸モノメチルエステル、メタノール、およびブタノンと、15.0gの1-ドデカノールとを攪拌して混合する。次に、10.0gのブブレノルフィンベースを添加し、固形物質が完全に溶解するまで攪拌する（約30分、視察制御）。次に混合溶液（酢酸エチル：ヘプタン：イソプロパノール：トルエン：アセチルアセトン37：26：26：4：1）中46%の133.0gの2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、およびアクリル酸の自己クロスリンクングアクリレートコポリマを攪拌下で混合し；次にホモジナイズする。次に1.3gのアルミニウムアセチルアセトネートをさらに加え、室温で

3時間攪拌する。蒸発損失は補填する。

189.3gの52.8重量%の活性物質含有接着剤溶液が得られるが、これをアルミナナイズしシリコナイズしたポリエチレン箔の上に350μmコーティングバーによって広げる。60℃30分の乾燥によって溶媒を除去した後、接着性フィルムは15μmの厚さのポリエステル箔で覆う。適当な切断工具で16cm<sup>2</sup>の領域をポンチ抜きし、端部は分離する。このサンプルとその他のサンプルとの放出状況を表に示す。この表は生理的食塩水中へのおよび切取った動物の皮膚を介しての両者の制御された放出を示す。

その他のすべてのサンプルは例. 1のパターンによって実施した。最初に液状成分を混合し、次にブブレノルフィンベースを添加する。ブブレノルフィンベースが溶解した後、好みにより、ジメチルアミノエチルメタアクリレートと中性メタアクリルエステルとをベースとするメタアクリレートコポリマを添加し、これが溶解した後、接着溶液を加える。以下の表は乾燥後の製品の成分を示

す。その意味は以下の通りである。

アクリレート：2エチルヘキシルアクリレート、  
酢酸ビニル、アクリル酸のアクリレートコポリマ

セミーエステル：グルタル酸（Gで示す）または  
アジピン酸（Aで示す）のモノメチルエステル

G. L. : C8/C10- エトキシ基を有するポリ  
エトキシシロ化グリセロール

ポリメリック b : ジメチルアミノエチルメタア  
クリレートと中性メタアクリルエ  
ステルをベースとする塩基性のコ  
ポリマ；

n : メタアクリリックメチルエス  
テルとメタアクリリックブチルエ  
ステルとをベースとした中性のコ  
ポリマ；

PVP : ポリビニルピロリドン

試験管内放出は振動水槽(shaking-water-bath)中で37℃で行った。アクセプタメヂウムは10



0 ml の生理的食塩水で2、4、および8時間後に完全に更新した。濃度は2、4、および8、および24時間後にHPLCで定量した。マウスの皮膚を介しての浸透はフランツ拡散セル(Franz diffusion cell)を基礎として行った。

例1に基づき放出曲線を第1図および第2図に示す。

例1

サン プル	アク リレ ート	ブ レノ ルフ イン	セミエ ステル	ソフナー	ポリ メリ ック 添加物	放出 ( $\mu\text{g}/15\text{ cm}^2 \cdot 24\text{h}$ )	マウス 皮膚へ の浸透 ( $\mu\text{g}/2.54\text{ cm}^2 \cdot 24\text{h}$ )
I	85%	10%	10% G	1-ドデカノール 15%	-	16.0-74.8%	0.95
II	85%	10%	10% G	G.L. 10%	5% b	19.8-68%	0.57
III	80%	10%	10% G	1-ドデカノール 10%	10% b	17.0-85%	0.47
IV	80%	10%	10% G	G.L. 10%	10% a	-	0.82
V	50%	10%	10% G	G.L. 10%	20% a	-	0.71
VI	40%	10%	10% G	G.L. 20%	20% a	-	0.58
VII	50%	10%	-	G.L. 20%	20% a	-	0.09
VIII	80%	10%	5% G	G.L. 5%	-	-	0.24
IX	87.5%	10%	10% G	G.L. 10%	PVP2.5%	-	0.78
X	85%	10%	10% G	G.L. 10%	5% b	-	0.44
XI	85%	10%	10% G	1-ドデカノール 10%	5% b	14.8-77.8%	0.81
XII	75%	10%	10% G	-	5% b	-	0.22
XIII	70%	10%	2.5% G	1-ドデカノール 17.5%	-	-	0.48
XIII	80%	10%	- G	1-ドデカノール 10%	-	-	0.11
XV	72.5%	10%	2.5% G	1-ドデカノール 10%	5% b	-	0.51
XVI	65%	10%	5% G	1-ドデカノール 15%	5% b	-	0.4
XVII	65%	10%	- G	1-ドデカノール 20%	5% b	-	0.1
XVIII	70%	10%	10% G	1-ドデカノール 10%	-	19.6-85%	0.84
XIX	80%	10%	10% G	1-ドデカノール 10%	10% a	15.8-88%	0.94
XX	70%	10%	5% G	1-ドデカノール 15%	-	14.8-88.6%	0.84
XXI	85%	10%	10% A	1-ドデカノール 15%	-	18.5-78.1%	0.85

#### 試験管内試験の評価

サンプルVII、XIV、XVIIは皮膚経路システムに少なくとも一種の酸基を有するソリュビライザ(solubilizer)を導入することの必要性を証明している、と言うのは試験管内浸透は、このようなソリュビライザが存在しないときは明らかに浸透が猛烈に減少するからである。これらの例において、試験管内浸透量は $0.1\text{ mg}/2.54\text{ cm}^2 \times \text{h}$ を数える。同時に、サンプルIとXXIとはグルタル酸を使用してもアジピン酸を使用しても重要性が殆ど無いことを示している。サンプルXIIはソリュビライザにソフナを添加すべきことを証明している、と言うのはソフナの欠如の場合試験管内浸透は $0.22\text{ mg}/2.54\text{ cm}^2 \times 24\text{h}$ を数えたがこれはソリュビライザ無しのシステムよりも僅かに大きいのみだからである。

サンプルXIV、XIII、XX、およびXVIIは試験管内浸透に対するセミエステルの量の影響を試すのに資するものである。セミエステル部分は0%から2.5%を越えておよび5%から10%と増

加している(上述したサンプルの順番で)。そのために、マウスの皮膚における試験管内浸透は0.1から0.48を越えて0.64乃至0.84  $\mu\text{g}/2.54\text{ cm}^2 \times 24\text{h}$ と増加している。セミエステルを加えると試験管内浸透の増加はリニアに近い。これを次の第3図に示す。

サンプルXとXIの比較は1-ドデカノールがソフナとして好ましく使用されていることを示している。他のサンプルは試験管内浸透へのポリメリック添加物の影響を示しているが、この物質の使用はフィルムの形成、接着性、接着、および接着強度を確実にするために必要である。

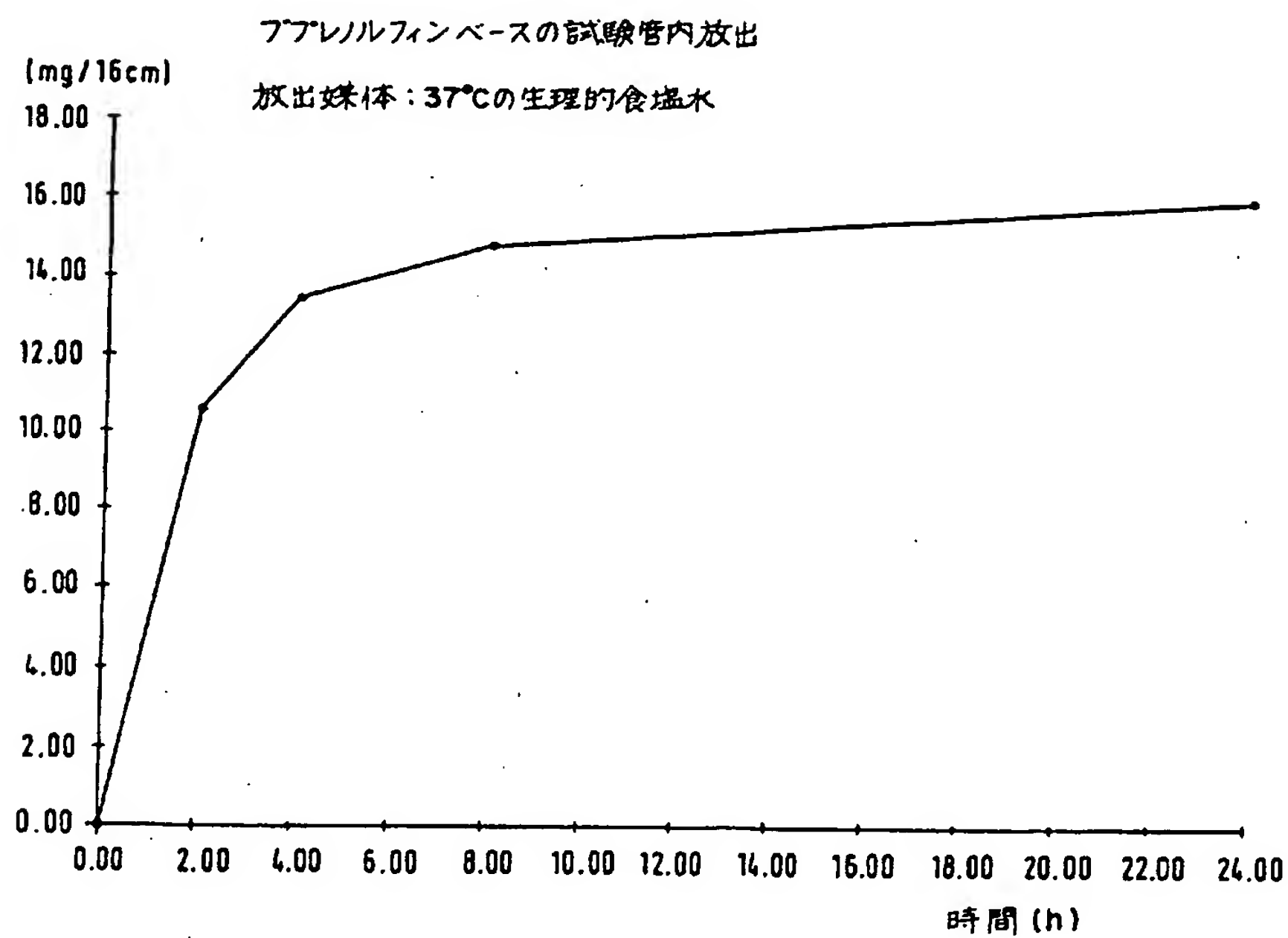
明細書と例とは例示的なものであり、本発明を限定するものではなく、本発明の精神と範囲の中にその他の実施例が当業者に暗示されるであろう事は理解すべきである。

#### 4. 図面の簡単な説明

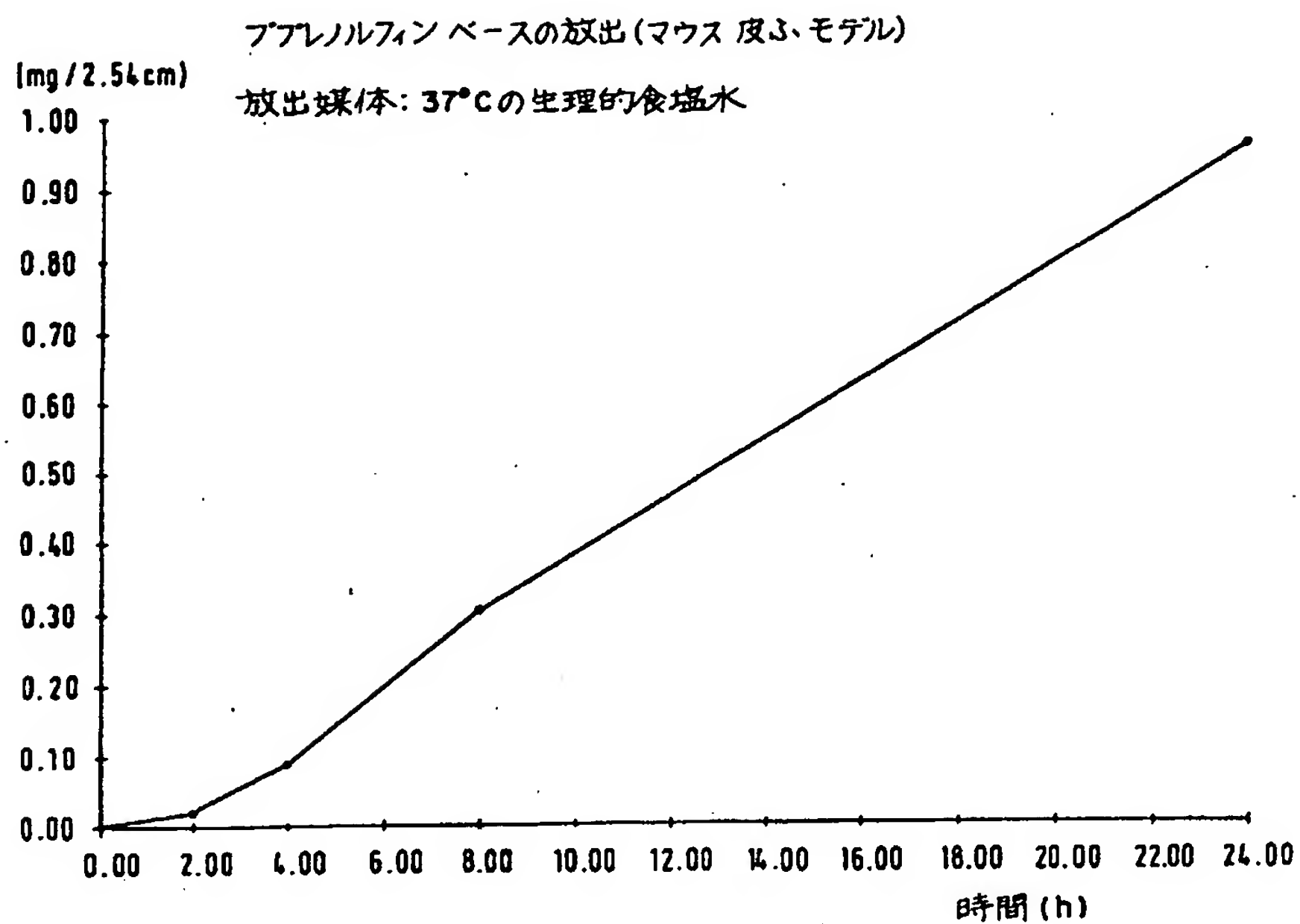
第1図は本発明によるシステムのブレンドルフィンベースの試験管内放出状態を示すものであり、第2図は二十日鼠の皮膚を使用した本発明による

システムのブプレノルフィンベースの放出状態を示すものであり、第3図は本発明によるシステムのブプレノルフィンベースの試験管内放出状態のグルタール酸モノメチルエステルによる影響を示すものである。

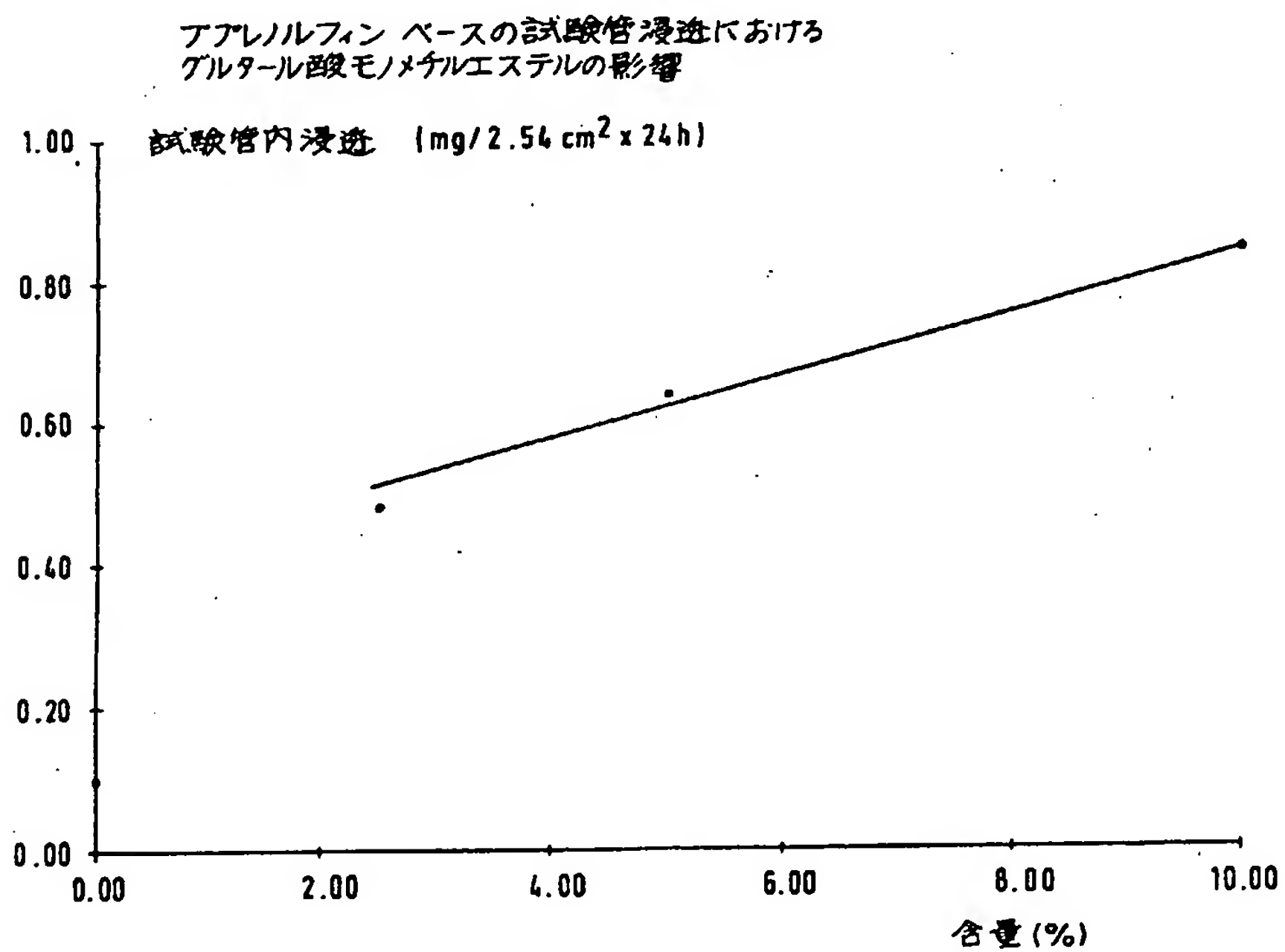
代理人 弁理士 佐々木 宗治



第 1 図



第 2 図



第 3 図

第1頁の続き

②発 明 者	ロタール    ドイラー	ドイツ連邦共和国、5400    コブレンツ    1    リンク    シュ トラークセ79
②発 明 者	ハンス    ライナー    ホ ツフマン	ドイツ連邦共和国、5450    ノイヴィート22、ブルクホフシ ュトラークセ    123